

Динамика состояния жировой ткани по данным МР-томографии у больных ожирением на фоне лечения Редуксином

Романцова Т.И., Полубояринова И.В.*, Роик О.В.

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва
(ректор – член-корр. РАМН В.П. Глыбочко)

Резюме. Цель. Изучить влияние препарата Редуксин у больных ожирением на характер распределения жировой ткани по данным МР-томографии. Методы. В открытое, проспективное, нерандомизированное исследование длительностью 20 недель включен 31 пациент с ожирением в возрасте от 20 до 65 лет. В ходе исследования оценивались антропометрические параметры, а также динамика площади жировой ткани с помощью МР-томографии. Результаты. Снижение массы тела у больных в среднем составило 9,0 кг. Клинически значимого снижения массы тела достигли 23 человека (79%). Медиана снижения окружности талии составила 10 см. Динамическая оценка состояния жировой ткани с помощью МРТ проведена у 17 человек. После окончания лечения Редуксином отмечено статистически значимое уменьшение площади как висцеральной, так и подкожной жировой клетчатки. Вывод. По результатам МР-томографии, уменьшение окружности талии на фоне приема Редуксина происходило за счет уменьшения количества как подкожной, так и висцеральной жировой ткани в абдоминальной области.

Dynamics of adipose tissue changes measured by MRI in obese patients during Reduxin treatment.

Romantsova T.I., Poluboyarinova I.V.*, Roik O.V.

Resume. Objective. To study the influence of the drug Reduxine in obese patients on the distribution of adipose tissue measured by MRI. Methods. In an open, prospective, non-randomized study duration of 20 weeks included 31 obese patients aged 20 to 65 years. During the study, the anthropometric parameters and the dynamics of the area of adipose tissue by means of MR imaging. Results. Weight loss in patients averaged 9.0 kg. Clinically significant weight loss reached 23 people (79%). Median reduction in waist circumference was 10 cm. Dynamic assessment of adipose tissue by MRI was performed in 17 patients. Reduxine treatment induced statistically significant decrease of both visceral and subcutaneous fat. Conclusions. According to the results of MRI, the reduction in waist circumference in patients receiving Reduxine occurred by reducing the number of both subcutaneous and visceral fat in the abdominal area.

*Автор для переписки/Correspondence author — polub-irina@mail.ru

Висцеральное ожирение — ключевое звено метаболического синдрома, важнейшими проявлениями которого являются также сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология, заболевания опорно-двигательной системы, некоторые формы рака и другие заболевания, приводящие к потере трудоспособности и сокращению продолжительности жизни пациентов.

В исследованиях с использованием клэмп-метода показана прямая зависимость между объемом висцеральной жировой ткани и выраженностью инсулинорезистентности [4, 7, 9, 10]. Кроме того, в ряде работ с применением МР-томографии отмечено, что площадь висцерального жира у мужчин более 130 см², у женщин свыше 110 см² свидетельствует о повышенном риске ишемической болезни сердца [1, 2, 3, 6, 12, 13]. Наличие отчетливой корреляции (по данным КТ и МРТ) между площадью висцеральной жировой ткани и показателем окружности талии позволяет

использовать его в рутинной клинической практике в качестве надежного критерия избыточного содержания висцерального жира [11, 12]. В норме окружность талии (ОТ) у женщин не превышает 80 см, у мужчин — 94 см.

Стратегической целью лечения ожирения является профилактика, стабилизация либо замедление прогрессии ассоциированных с ним заболеваний. Изменение образа жизни пациента не всегда приводит к существенным результатам. По данным Национального института здоровья США, две трети пациентов после снижения массы тела на фоне диеты и физических нагрузок возвращаются к исходному весу в течение 1 года, большинство остальных больных — в течение 5 лет. Лишь 5% больных надолго удерживают достигнутые результаты [5]. Подобные результаты объясняют необходимость включения медикаментозной терапии в комплексную схему лечения заболевания. Фармакотерапия существенно повы-

шает эффективность немедикаментозных методов лечения: способствует более значимому снижению массы тела, профилактике рецидивов, улучшению метаболических показателей, что в конечном итоге предопределяет увеличение приверженности больных к лечению [6]. В связи с этим большой интерес представляет влияние медикаментозной терапии на содержание висцеральной жировой ткани в абдоминальной области. Зарегистрированный для лечения ожирения в Российской Федерации препарат Редуксин, содержащий сибутрамин и микрокристаллическую целлюлозу, способствует снижению массы тела вследствие блокады обратного захвата серотонина и норадреналина.

Цель исследования

Изучить влияние медикаментозной терапии Редуксином у больных ожирением на характер распределения жировой ткани по данным МР-томографии.

Материалы и методы

Открытое, проспективное, нерандомизированное исследование длительностью 20 недель.

Критерии включения:

- наличие экзогенно-конституционального ожирения (индекс массы тела 30 кг/м^2);
- возраст от 20 до 65 лет.

Критериями исключения, помимо указанных в инструкции по применению препарата Редуксин противопоказаний, являлись:

- масса тела более 120 кг, наличие металлических протезов (в связи с техническими ограничениями МР-томографа), больные с клаустрофобией.

Клиническое обследование включало сбор жалоб, анамнеза, определение антропометрических параметров (роста, массы тела, окружности талии, расчет индекса массы тела).

Инструментальное исследование распределения жировой ткани в абдоминальной области проводилось с помощью МР-томографии. Повторное обследование проводилось пациентам после окончания лечения Редуксином и включало оценку антропометрических показателей, повторное исследование распределения жировой ткани в абдоминальной области с помощью МР-томографии.

При оценке антропометрических данных пациентам был определен рост в сантиметрах, вес в килограммах (электронные весы Weighingsystem, Tanita Corporation, Япония). Оценивался индекс массы тела (ИМТ), рассчитанный как соотношение веса в килограммах и квадрата роста в метрах. По классификации ВОЗ (1997 г.) $\text{ИМТ} \geq 18,5 - 24,9 \text{ кг/м}^2$ соответствует нормальной массе тела, $\text{ИМТ} \geq 25 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ — избыточной массе тела, $\text{ИМТ} \geq 30 - 34,9 \text{ кг/м}^2$ — ожирению I степени, $\text{ИМТ} \geq 35 - 39,9 \text{ кг/м}^2$ — ожирению II степени, $\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$ — ожирению III степени.

Тип ожирения определялся по ОТ (см), которая измерялась на середине расстояния между нижним краем реберной дуги и гребнем подвздошной кости по средней подмышечной линии. В качестве показателя использовали среднее значение результатов 2 измерений.

Площадь висцеральной и подкожной жировой ткани в абдоминальной области методом МРТ определялась по методике, предложенной Van der Kooy K. и Seidell J.C. (1993) [3]. Исследование проводилось на аппарате Magnetom Impact (Siemens, Германия) с напряженностью поля 1.0 Тесла (Т). Пациенты находились в положении лежа на спине. Алгоритм исследования включал получение T1-взвешенных изображений в аксиальной проекции на уровне I, II, III, IV, V поясничных позвонков. Параметры последовательности: TR360 мс, TE 12 мс, толщина среза 5 мм.

Расчет площади висцерального и подкожного жира (см^2) проводился отдельно для каждого среза с использованием программных средств системы Numaris 3.0 (Siemens, Германия).

При площади висцерального жира на уровне IV поясничного позвонка от 130 см^2 и более пациентов относили к висцеральному типу ожирения [1]. Также определяли соотношение площадей висцеральной и подкожной жировой ткани (ПВЖ/ППЖ): истинно висцеральному распределению жировой клетчатки соответствовали показатели $\text{ПВЖ/ППЖ} > 0,4$, тогда как соотношение $\text{ПВЖ/ППЖ} < 0,4$ свидетельствовало о подкожно-висцеральном типе ожирения [4].

Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc., 2001, США, версия 8.0) и программы BIOSTATISTICA 4.03 (S.A. Glantz, McGraw Hill, перевод на русский язык — «Практика», 1998). Характер распределения всех изучаемых признаков оценивался при помощи критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. В связи с тем, что основная масса признаков имела распределение, отличное от нормального, массивы непрерывных данных представлялись в виде значений медиан и интерквартильных интервалов (Me [25; 75], где Me — медиана; 25 и 75 — 1-й и 3-й квартили). Значимость изменений изучаемых непрерывных показателей в ходе терапии оценивалась с применением теста Уилкоксона (*нокаказатель W*). Для сравнения дихотомических номинальных (категориальных) переменных использовался критерий МакНимара (χ^2 (хи-квадрат)). При наличии хотя бы в 1 группе менее двух случаев статистическое сравнение не проводилось, так как при таких условиях

Таблица 1

Характеристика пациентов, прошедших исходное обследование			
Характеристики	Вся группа	Мужчины	Женщины
Пациенты, n (%)	31	8 (25,8)	23 (74,2)
Возраст	42 [24; 52]	24 [22; 38]	43 [32; 52]
Масса тела, кг	105 [92; 116]	120,5 [103; 140,5]	103 [90; 110]
ИМТ, кг/м^2	36,9 [34; 40,7]	37,9 [31,3; 40,9]	36,8 [34,2; 40,7]
ОТ, см	112 [103; 117]	117,5 [109; 128,5]	111 [98; 116]
ПВЖ, см^2	235,9 [161,2; 290]	217,3 [161,2; 237]	237,2 [194; 290]
ПВЖ $> 130 \text{ см}^2$, n (%)	24 (92,3)*	5 (100)*	19 (90,5)*
ППЖ, см^2	450,8 [380; 500]	380 [376; 402,6]	456,6 [399,8; 500]
ПВЖ/ППЖ	0,51 [0,37; 0,66]	0,5 [0,42; 0,62]	0,51 [0,34; 0,66]
ПВЖ/ППЖ $> 0,4$, n (%)	19 (73)*	4 (80)*	15 (71,4)*

* представлены данные для 26 пациентов (5 мужчин и 21 женщины)

Таблица 2

Динамика антропометрических показателей у пациентов после 5 месяцев терапии Редуксином			
Характеристики	До лечения (n=29)	После 5 месяцев лечения (n=29)	Стат. оценка*
Вес	105 [93; 116]	89 [83; 111]	p=0,000021
ИМТ	36,96 [34,2; 39]	33,0 [30,1; 36,3]	p=0,000028
Изб. масса тела, n (%)	0 (0)	6 (20,7)	$\chi^2=4,647$ p=0,031
1 степ., n (%)	8 (27,6)	14 (48,3)	$\chi^2=1,831$ p=0,176
2 степ., n (%)	14 (48,3)	6 (20,7)	$\chi^2=3,739$ p=0,053
3 степ., n (%)	7 (24,1)	3 (10,3)	$\chi^2=1,087$ p=0,297
ОТ	113 [105; 117]	102 [94; 113]	p=0,000027
ОТ ≥88 см у женщин и ≥102 см у мужчин, n (%)	28 (96,6)	22 (75,9)	$\chi^2=3,625$ p=0,057

* выделены статистически значимые различия

не существует теста, применимого к малым выборкам. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

В обследование включен 31 пациент (23 женщины и 8 мужчин) в возрасте от 20 до 65 лет (42 [24; 52] лет). По результатам измерения окружности талии 96,8% пациентов (30 из 31, у 1 мужчины окружность талии была менее 94 см, что соответствует норме) имели абдоминальное ожирение.

При оценке распределения жировой ткани в абдоминальной области по данным МР-томографии (выполнена исходно у 26 больных (5 мужчин и 21 женщины), 4 пациента имели массу тела более 120 кг, 1 пациентка от исследования отказалась) получены следующие результаты (табл. 1).

При оценке окружности талии 30 из 31 пациента имели показатель, соответствующий абдоминальному ожирению (87,5% мужчин и 100% женщин). Отмечено отсутствие различий в подгруппах мужчин и женщин по ИМТ (p=0,91) и по окружности талии (p=0,142).

При проведении оценки распределения жировой ткани в абдоминальной области по данным МР-томографии наличие висцерального ожирения подтверждено у 92,3% пациентов, при отдельной оценке по полу — у 100% мужчин (в т.ч. у пациента с окружностью талии, соответствующей норме) и у 90,5% жен-

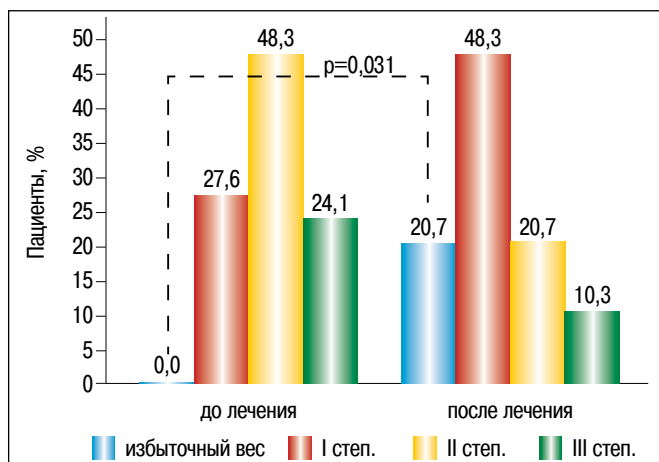


Рис. 1. Распределение пациентов по степени ожирения до и после лечения Редуксином.

Таблица 3

Динамика антропометрических показателей и показателей распределения жировой ткани в абдоминальной области у пациентов после 5 месяцев терапии Редуксином			
Характеристики	До лечения (n=17)	После 5 месяцев лечения (n=17)	Стат. оценка*
ОТ	113 [105; 115]	101 [94; 105]	W=0,00 p=0,00029
ОТ высокого риска**, n (%)	16 (94,1)	13 (76,5)	$\chi^2=8,643$ p=0,003
ПВЖ, см²	262,1 [220; 304,3]	196,1 [129,1; 238]	W=5,0 p=0,0007
ПВЖ >130 см², n (%)	16 (94,1)	12 (70,6)	$\chi^2=7,692$ p=0,006
ППЖ, см²	442 [380; 480,1]	354,8 [284; 422,9]	W=11,0 p=0,0019
ПВЖ/ППЖ	0,58 [0,47; 0,66]	0,48 [0,35; 0,61]	W=62,0 p=0,492
ПВЖ/ППЖ >0,4, n (%)	14 (82,4)	10 (58,8)	$\chi^2=2,769$ p=0,096
ПВЖ/ППЖ ≤0,4, n (%)	3 (17,6)	7 (41,2)	

* выделены статистически значимые различия

** ОТ высокого риска: ≥88 см у женщин и ≥102 см у мужчин.

щин. В отношении площади висцеральной жировой ткани и окружности талии была отмечена прямая, средней силы корреляционная связь ($r=0,63$, $p<0,05$).

Статистически значимой корреляции между показателями ППЖ, ПВЖ/ППЖ и окружностью талии отмечено не было (p=0,14 и 0,06 соответственно). При сходной окружности талии (p=0,142) и площади висцеральной жировой ткани (p=0,476) в подгруппах мужчин и женщин обращало на себя внимание различие в площади подкожного жира в абдоминальной области в группах: ППЖ у женщин была статистически значимо выше, чем у мужчин (p=0,011). Однако соотношение ПВЖ/ППЖ в подгруппах статистически значимо не отличалось (p=0,512). Этому соответствует отсутствие различий, отмеченное в подгруппах по количеству пациентов с истинно висцеральным распределением жировой клетчатки: среди мужчин их было 80%, тогда как среди женщин 71,4% ($\chi^2=0,03$, p=0,863).

Из 31 человека, подписавших информированное согласие, включенных в исследование, полностью курс лечения завершили 29 больных: 2 человека преждевременно выбыли из исследования по причине самостоятельной отмены препарата и неявки на визит.

На фоне терапии сибутрамином (Редуксином) в течение 5 месяцев достигнуто статистически значимое снижение массы тела и ИМТ.

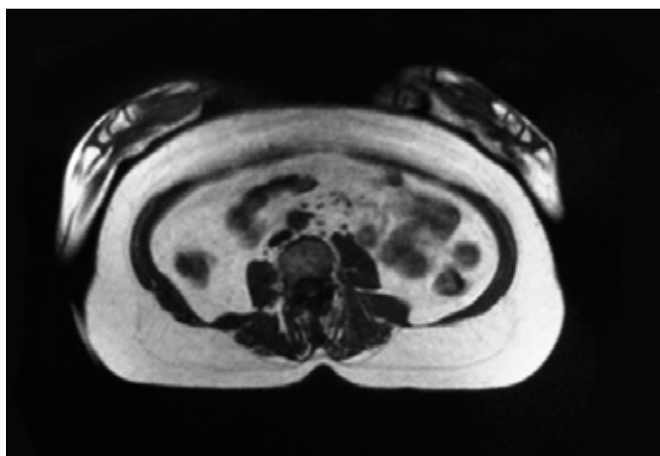
Медиана снижения массы тела в группе составила 9,0 [7,0; 15,3]. Клинически значимого снижения массы тела (более 5% от исходной) достигли 23 человека (79,3%). Снижение массы тела более чем на 10% отмечалось у 12 пациентов (41,4%).

Изменение характера распределения пациентов по степени ожирения до и после лечения показано на рисунке 1.

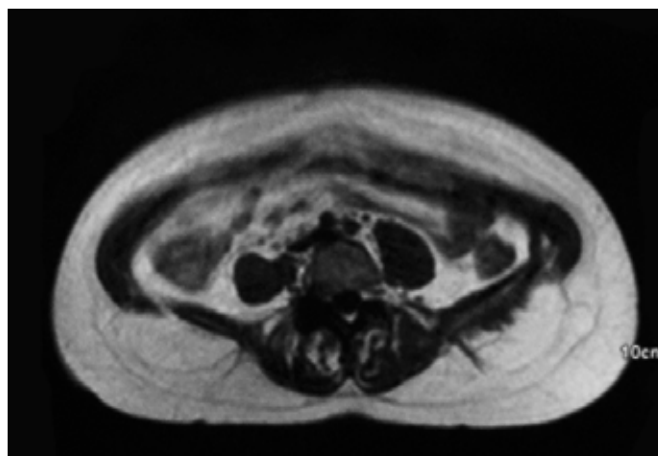
При повторном обследовании отмечено статистически значимое увеличение доли больных с избыточной массой тела за счет снижения количества больных ожирением.

Исходно 96,6% пациентов имели окружность талии, соответствующую абдоминальному ожирению (≥88 см у женщин и ≥102 см у мужчин). Снижение массы тела на фоне лечения сопровождалось статистически значимым уменьшением окружности талии: медиана составила 9 см (9 [5; 12]). На фоне лечения отмечалось

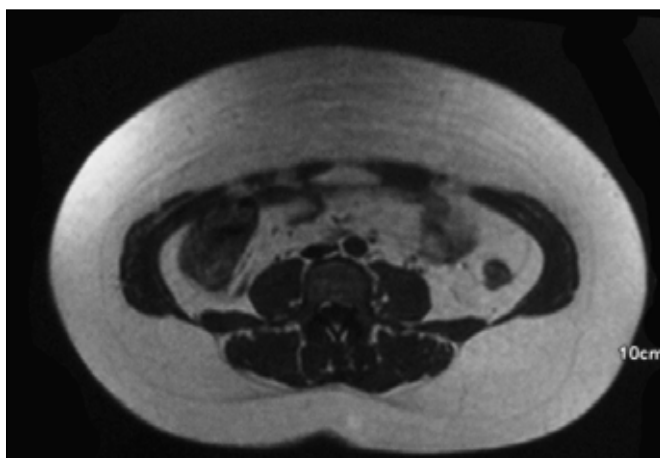
Переход висцерального распределения жировой клетчатки в абдоминальной области в подкожно-висцеральное на фоне терапии Редуксином (пациенты 006, 007)



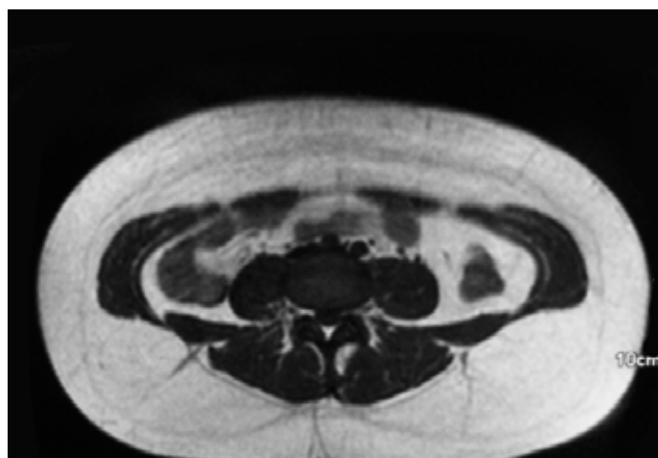
Площадь ПВЖ исходно – 220 см²
ПВЖ/ППЖ исходно – 0,66
% снижения массы тела – 8,43%



Площадь ПВЖ после лечения – 123,1 см² (норма)
ПВЖ/ППЖ после лечения – 0,38



Площадь ПВЖ исходно – 304,3 см²
ПВЖ/ППЖ исходно – 0,63
% снижения массы тела – 20%



Площадь ПВЖ после лечения – 98,1 см² (норма)
ПВЖ/ППЖ после лечения – 0,24

Рис. 2. Динамика МРТ-картины распределения жировой ткани в абдоминальной области на уровне L4 на фоне лечения Редуксином

уменьшение на 24,1% количества пациентов с окружностью талии ($p=0,057$), соответствующей высокому риску развития осложнений ожирения (у 2 пациентов окружность талии стала соответствовать норме).

Повторное исследование характера распределения жировой ткани в абдоминальной области было проведено у 17 человек: из 26 пациентов, обследованных первично, двое выбыли из исследования, 7 пациентов от повторного проведения МРТ жировой ткани отказались. Таким образом, динамическая оценка проведена у 17 человек (13 женщин и 4 мужчин) (табл. 3).

На фоне терапии сибутрамином (Редуксином) в течение 5 месяцев достигнуто статистически значимое снижение массы тела и ИМТ.

Исходно 16 из 17 (94,1%) пациентов, которым была выполнена МР-томография в динамике, имели окружность талии, соответствующую абдоминальному ожирению (≥ 88 см у женщин и ≥ 102 см у мужчин). При этом по данным МРТ висцеральное ожирение было подтверждено также у 16 из 17 (94,1%) пациентов. Из них соотношение ПВЖ/ППЖ более 0,4, свидетельствующее об истинно висцеральном характере распределения жировой клетчатки в абдоминальной области, выявлено у 14 из 17 человек (82,4%). Остальные 3 па-

циента имели висцерально-подкожный характер распределения жировой клетчатки.

Снижение массы тела на фоне терапии сибутрамином (Редуксином) сопровождалось статистически значимым уменьшением окружности талии: медиана снижения составила 10 см [10 [5; 14]].

На фоне лечения отмечалось уменьшение на 17,6% количества пациентов с окружностью талии ($p=0,003$), соответствующей высокому риску развития осложнений ожирения (у 2 человек окружность талии стала соответствовать норме).

При повторном проведении МРТ жировой ткани в абдоминальной области после окончания лечения сибутрамином (Редуксином) отмечено статистически значимое уменьшение площади как висцеральной ($p=0,0007$), так и подкожной жировой клетчатки ($p=0,0019$) (табл. 3). На фоне лечения отмечалось уменьшение на 23,5% количества пациентов с подтвержденным по данным МРТ висцеральным ожирением ($p=0,006$).

У всех больных переносимость препарата была хорошая, патологических изменений на ЭКГ, в клиническом анализе крови, уровнях АЛТ и АСТ зарегистрировано не было.

Обсуждение результатов

Проведена оценка динамики перераспределения жировой ткани в абдоминальной области на фоне терапии сибутрамином (Редуксином) в течение 5 месяцев.

По данным МР-томографии, наличие висцерального ожирения исходно подтверждено у большинства пациентов (92,3%), в т.ч. у больного с окружностью талии, соответствовавшей норме. Отмечены половые различия в распределении жировой ткани в абдоминальной области (на уровне L4): при сходных значениях ОТ и ПВЖ, у женщин наблюдалась более высокая ППЖ и, соответственно, более низкое соотношение ПВЖ/ППЖ, что, по всей вероятности, отражает защитное действие эстрогенов, предотвращающих отложение жира в висцеральные адипоциты [8].

На фоне терапии Редуксином отмечено статистически значимое снижение площади как висцеральной, так и подкожной клетчатки в абдоминальной области.

Выводы

1. Большинство больных — 79% — на фоне лечения Редуксином достигли клинически значимого снижения массы тела ($\geq 5\%$), 52% пациентов снизили массу тела более чем на 10% от исходных значений.
2. Снижение массы тела сопровождалось статистически значимым уменьшением окружности талии (в среднем на 9 см).
3. По результатам МР-томографии, уменьшение окружности талии на фоне приема Редуксина происходило за счет уменьшения количества как подкожной, так и висцеральной жировой ткани в абдоминальной области.

Литература

1. Després J-P, Lamarche B. Effects of diet and physical activity on adiposity and body fat distribution: implications for the prevention of cardiovascular disease. *Nutr Res Rev* 1993;6:137–159.
2. Hunter GR, Snyder SW, Kekes-Szabo T, Nicholson C, Berland I. 1994 Intra-abdominal adipose tissue variables associated with risk of possessing elevated blood lipids and blood pressure. *Obes Res* 2:563–569.
3. Van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17:187–196.
4. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nacamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocyte-derived bioactive substances. *Ann N Y Acad Sci* 1999;892:146–54.
5. Methods for voluntary weight loss and control: NIH Technology Assessment Conference Panel: Consensus Development Conference, 30 March to 1 April, 1992. *Ann Intern Med* 1993;119:764–770.
6. Padwal R, Li SK, Lau DCW. Long-term pharmacotherapy for overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Obes* 2003; 27:1437–1446.
7. Park KS, Rhee BD, Lee KU, Kim SY, Lee HK, Koh CS, and Min HK. Intra-abdominal fat is associated with decreased insulin sensitivity in healthy young men. *Metabolism* 1991;40:600–603.
8. Rankinen T, Kim S-Y, Perusse L et al. The prediction of abdominal visceral fat level from body composition and anthropometry: ROC analysis. *Int J Obesity* 1999;23:801–809.
9. Ross R, Aru J, Freeman J. et al. Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:e657–e663.
10. Ross R, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal obesity, muscle composition, and insulin resistance in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(11):5044–51.
11. Ross R, Léger L, Morris DV, de Guise J, and Guardo R. Quantification of adipose tissue by MRI: relationship with anthropometric variables. *J Appl Physiol* 1992;72:787–795.
12. Wajchenberg BL. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the Metabolic Syndrome. *Endocr Rev* 2000;21(6):697–738.
13. Williams MJ, Hunter GR, Kekes-Szabo T, Trueth MS, Snyder S, Berland L, Blaudreau T. Intra-abdominal adipose tissue cut-points related to elevated cardiovascular risk in women. *Int J Obes* 1996;20:613–617.

Романцова Т.И.	Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова E-mail: romantsovatatiana@rambler.ru
Полубояринова И.В.	Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова E-mail: polub-irina@mail.ru
Роик О.В.	Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова E-mail: olgaroik@rambler.ru